UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 70

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ENCÉPHALITES GRIPPALES

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

PAR

Henri LEIGNADIER

Membres du Jury

MM.	GERAUD	*Président*
	RASCOL	*Assesseurs*
Mme	ENJALBERT	
MM.	BESSOU	
	GLEIZES	*Suppléant*

PERPIGNAN

IMPRIMERIE DES PYRÉNÉES

1, Rue Docteur Rives, 1

1964

Contribution à l'étude des Encéphalites Grippales

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547607_0046

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 70

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ENCÉPHALITES GRIPPALES

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

PAR

Henri LEIGNADIER

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Membres du Jury :

- MM. GERAUD — *Président*
- RASCOL, Mme ENJALBERT, MM. BESSOU — *Assesseurs*
- GLEIZES — *Suppléant*

PERPIGNAN

IMPRIMERIE DES PYRÉNÉES

1, Rue Docteur Rives, 1

1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN . . .. MM. LAZORTHES
1er Assesseur ..... BLANC.
2e Assesseur ..... SOREL.
Doyens honoraires ..... MM. GORSE, CALVET,
DOYENS HONORAIRES LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, BOUNHOURE.
VALLOIS, BUGNARD.
TAPIE, DELAS.
RISER.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale ..... MM. MERIEL.
GADRAT.
Clinique chirurgicale et gynécologique ..... FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer . . .. GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie . . .. VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . .. BAZEX.
Clinique des maladies de la Tuberculose et path. interne.. MOREL.
Clinique des Maladies des voies urinaires . . .. LHEZ.
Clinique médicale infantile et puériculture . . .. SOREL.
Clinique médicale de la 1re enfance . . .. BARDIER.
Clinique de neuro-chirurgie .... LAZORTHES.
Clinique neurologique et psychiatrique . . .. GERAUD.
Clinique obstétricale . . .. GUILHEM (P.).
Clinique odonto-stomatologique.. CADENAT.
Clinique ophtalmologique ..... CALMETTES.
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale . . .. CALVET.
Clinique rhumatologique ..... RUFFIE (R.).
Clinique traumatologique des membres . . .. RIEUNAU.
Accouchement et obstétricie sociale . . .. PONTONNIER.
Anatomie . . .. N...
Anatomie appliquée ..... POULHES.
Anatomie Pathologique ..... FABRE (J.).
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale ..... ANDRIEU.
Chimie biologique . . .. VALDIGUIE.
Electro-radiologie . . .. MARQUES.
Embryologie générale ..... BROUSSY (J.).
Histologie. . . .. BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie . . .. DARNAUD.
Médecine légale et médecine du travail . . .. PLANQUES.
Médecine sociale . . .. MONNIER.
Parasitologie . . .. BOUISSET
Pathologie chirurgicale ..... DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale . . .. SENDRAIL.
Physico-chimie . . .. AUVERGNAT.
Physiologie . . .. LAPORTE (Y.).
Physiologie appliquée et pharmacologie . . .. BAISSET.
Physique biologique et médicale N...
Propédeutique médicale ..... LAPORTE (J.).
Thérapeutique . . .. DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée MM. COULOUMA.
Bactériologie . . .. Mme ENJALBERT.
Biochimie médicale ..... MM. DOUSTE-BLAZY.
Maladies infectieuses ..... ARMENGAUD.
Oto-Rhino-Laryngologie ..... CLAUX.
Pathologie médicale . ..... BOULARD.
Pathologie chirurgicale ..... LAGROT.
Physique médicale ..... BRU.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie ..... MM. PLANEL.
Ophtalmologie . . .. DEODATI.
Parasitologie . . .. RUFFIE (J.).
Physiologie . . .. MONTASTRUC.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie . . .. MM. BASTIDE.
Anatomie Pathologique ..... BOUISSOU.
Anesthésiologie . . .. LARENG.
Carcinologie . . .. ESTRADE.
Chirurgie générale ..... ENJALBERT.
» ..... GEDEON.
» ..... SARRAZIN.
» ..... SOUQUET.
Electroradiologie . . .. PONS.
Hématologie . . .. DUCOS.
Histologie et embryologie ..... GUILHEM (A.).
Pathologie expérimentale ..... GLEIZES.
Physiologie .. .. BESSOU.
Physique médicale ..... COMMANAY.
Pneumo-phtisiologie ..... MIGUERES.

AGREGES

Médecine générale ..... MM. RIBAUT.
» ..... CALAZEL.
» ..... RASCOL.
» ..... LE TALLEC.
» ..... RIBET.
Chirurgie générale ..... FICAT.
» ..... PASQUIE.
» ..... GAUBERT.
Dermatologie et syphiligraphie .. DUPRE.
Hydrologie . . .. DENARD.
Médecine légale ..... GREZES-RUEFF.
Neurochirurgie . . .. ESPAGNO (J.).
Neurologie et psychiatrie ..... GAYRAL.
Obstétrique . . .. ESPAGNO (G.).
Ophtalmologie . . .. BEC.
Pneumo-phtisiologie . . .. DELAUDE.

AGREGES LIBRES

Anatomie . . .. MM. THOMAS.
Pathologie chirurgicale ..... DIEULAFE.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie ..... Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle ..... MM. BOURBON.
Chimie pharmaceutique ..... BLANC.
Matière médicale ..... VINCENT.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie . . .. CAUJOLLE.
Pharmacie galénique ..... STANISLAS.
Zoologie . . .. ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique . . .. MM. ROQUES.
Pharmacie . . .. COUTURIER.
Sciences Naturelles ..... Mme CAUJOLLE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie . . .. MM. BREUILLAUD.
Sciences Physiques ..... PITET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie . . .. M. BROUSSY (G.).

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal ..... MM. ROCHE.
Secrétaire . . .. BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FIANCEE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique
Médecin des Hôpitaux
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse, et nous a fait le grand honneur de la présider.

Nous le prions de vouloir bien trouver ici le témoignage de toute la reconnaissance que nous lui devons.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RASCOL

Professeur Agrégé

Il nous a fourni les éléments de cette thèse, et nous a aidé de ses conseils tout au cours de son élaboration.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour la confiance et la bienveillance qu'il nous a témoignées.

MADAME LE PROFESSEUR ENJALBERT

Professeur à la Faculté

Qui nous a conseillé dans la partie bactériologique de cette thèse de la manière la plus bienveillante.

Qu'elle veuille trouver ici l'expression de nos remerciements, et de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESSOU

Maître de Conférence Agrégé de Physiologie

Nous sommes heureux de vous témoigner ici notre reconnaissance pour votre constante sollicitude et de vous exprimer notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GLEIZES

Maître de Conférence Agrégé

Avec nos vifs remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre Jury de thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JORDA

Qui nous a guidé dans la partie anatomo-pathologique de cette thèse avec beaucoup de compétence et d'amabilité.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MADAME LE DOCTEUR J. DIDIER

Attachée de recherche au C.N.R.S.

A MADAME LE DOCTEUR M.-B. LARENG

Assistant de Bactériologie

En les remerciant de l'aide précieuse qu'elles ont bien voulu nous accorder.

A mes Maîtres de l'Hôpital Saint-Jean

MONSIEUR LE DOÇTEUR T. DESMONT

MONSIEUR LE DOCTEUR M. JORDA

INTRODUCTION

Au cours des grandes épidémies de grippe, on est frappé par la multiplication concomittante des manifestations neurologiques d'allure infectieuse ; chaque nouvelle épidémie amenant sa vague de troubles nerveux. Et on ne peut s'empêcher de faire la relation entre l'infection grippale et ces différents cas neurologiques survenus en pleine période d'épidémie, chez des malades ayant présenté un syndrome infectieux grippal.

Cependant les études précises et rigoureuses sur ce sujet sont rares ; et il semble que le diagnostic d'encéphalite grippale soit souvent porté abusivement.

C'est ainsi que, à la clinique neurologique, nous avons recueilli en janvier 1962 une observation d'encéphalite que le contexte clinique et épidémiologique semblait nous autoriser à rattacher à une étiologie grippale ; mais, les examens de laboratoire n'ont pas objectivé un tel diagnostic « d'encéphalite grippale ».

A cette occasion, MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD nous a demandé de préciser les divers critères qui permettraient d'authentifier « une encéphalite grippale ».

Nous croyons utile de reproduire ici le tableau de Martelli et Roggia qui nous donne une idée :

— Du développement des complications neurologiques parallèlement aux différentes épidémies de grippe.

— Des différents cas neurologiques rencontrés.

— De la place de l'encéphalite grippale parmi eux.

(*Cf. tableau, page suivante*)

Pendant longtemps, la notion d'encéphalite grippale n'a reposé que sur la constatation de troubles encéphalopathiques survenant en période d'épidémie grippale. L'historique qui va suivre nous montrera comment s'est progressivement précisée cette notion d'encéphalite grippale à mesure que se sont développées les sciences biologiques d'anatomo-pathologie, de sérologie, de virologie surtout, actuellement en plein essor. Ces diverses disciplines permettent de prouver le diagnostic, mais en pratique il reste encore extrêmement difficile. Aussi notre étude de l'encéphalite grippale sera dominée par la notion de la difficulté qu'il y a à rattacher, avec certitude, à la grippe, les manifestations encéphalopatiques survenant au cours ou au décours de cette maladie. Pour cela, dans une première partie, nous allons nous attacher à préciser les critères d'une encéphalopathie grippale, et, dans une deuxième partie, ne retenant de la littérature que les cas de grippe qui nous ont paru assurés, nous détaillerons, d'un point de vue anatomo-clinique, les diverses encéphalopathies qui ont été signalées.

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUE DE LA GRIPPE (CHEZ LES ADULTES)

Formes Cliniques	Cas	%	PERIODES DE LA GRIPPE				
			1957-58	1959	1960	1961-62	1963
Encéphalites	19	12,66	5	2	3	1	8
Méningoencéphalites	7	4,66	2	1			4
Encéphalomyélites	5	3,33	3			1	1
Méningites	7	4,66	7				
Neuraxites	7	4,66	1		2	1	3
Etats confusionnels	14	9,33	6	2	5		1
Encéphalopathies vasculaires	2	1,33			2		
Crises épileptiques.	6	4	5				1
Synd. Guillain-Bar.	3	2	2		1		
Poli-radic.-neurites.	4	2,66	2	1		1	
Lés. des nerfs crân.	23	15,33	4	2	8	3	6
Syndromes dépressifs	40	26,66	13	1	10	2	14
Psychoses aiguës	13	8,66	6		3		4
TOTAL DES CAS	150	100	56	9	34	9	42

PLAN

— INTRODUCTION.

I. — HISTORIQUE.

II. — CRITERES DE DIAGNOSTIC :

1) Critères cliniques :

a) Etude analytique

— Etat infectieux grippal

— Chronologie

— Symptomatologie.

b) Problèmes de diagnostic différentiel.

2) Critères épidémiologiques ;

3) Critères de laboratoire.

III. — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

— CONCLUSION.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

La notion de manifestations nerveuses au cours de la grippe apparaît lors de la description des premières épidémies de grippe. Nous situerons, aussi clairement que possible, les principales étapes qui ont marqué l'évolution des idées dans ce domaine, à mesure que les critères de diagnostic se sont précisés.

Déjà, en 1580, (épidémie de Saxe) HENISCH décrit des accidents nerveux consécutifs à la grippe. A cette même époque, à Rome, SENRET est frappé par la somnolence et l'assoupissement continuel des grippés.

PETREQUIN, en 1833, n'hésite pas à considérer la grippe comme une maladie essentiellement nerveuse.

Cependant, la « céphalite épidémique » décrite par SAUVAGE mise à part, c'est seulement à la fin du siècle dernier que, les épidémies grippales étant mieux connues et mieux étudiées, se pose véritablement le problème et s'individualise la notion d'encéphalopathie grippale.

La véritable prise de conscience du problème s'amorce lors des grandes épidémies de 1889-1891 qui sont marquées par une efflorescence de travaux et de publications. C'est, d'abord, STRUMPELL, en 1890, qui individualise « l'encéphalite hémorragique » en raison des phénomènes hémorragiques importants qu'il découvre au niveau des noyaux gris centraux. Il attribue cette entité anatomo-clinique à la grippe en s'appuyant d'une part sur la notion d'épidémie et, d'autre part, sur une explication pathogénique faisant apparaître l'encéphalite hémorragique comme la conséquence d'une embolie infectieuse.

Dans les publications qui suivent, un certain nombre d'auteurs retrouvent ce caractère hémorragique de l'encéphalite grippale, à cette réserve près toutefois, qu'ils mettent en doute sa constance et sa spécificité. Ainsi, le cas de KONIGSDORF, en 1892, présentait simplement des lésions à type d'infiltrats périvasculaires, et une infiltration lymphocytaire cérébrale diffuse.

Après une longue période de silence, la seule référence importante à la question de l'encéphalite grippale est trouvée dans l'ouvrage de OPPENHEIM et CASSIRER sur les encéphalites, en 1907. Pour eux, l'influenza était une très importante cause d'encéphalite. Mais cette opinion est très controversée et les auteurs français et anglais doutent même de l'existence de ces encéphalites grippales.

La discussion rebondit après la grande épidémie de 1918-1919. Les publications abondent de nouveau après cette grave pandémie si tragique de conséquence. La publication de JUHL (1921) résumait les aspects morphologiques trouvés.

Et, derechef, l'accent est porté sur l'aspect hémorragique des lésions anatomiques.

Chez des sujets morts de grippe maligne, l'examen autopsique avait permis à DURK de découvrir ces lésions hémorragiques dans 7,1 % des cas, WATGEM dans 9 %, PRYM dans 9,5 %, SCHMORL dans 30 % et WIESNER dans 50 %. Sur 285 examens nécropsiques pratiqués, JUHL rapporte, en 1921, 26 cas d'encéphalite hémorragique.

De nombreuses controverses ont animé la discussion des rapports entre l'encéphalite grippale et l'encéphalite léthargique de VON ECONOMO et CRUCHET.

Un certain nombre d'auteurs, en effet, leur reconnaissait une étiologie commune, la grippe. Cette confusion reposait sur 2 faits : d'une part, la description de l'encéphalite de VON ECONOMO était contemporaine de la grande pandémie grippale de 1918-19 et, d'autre part, on avait noté, en certains endroits, l'apparition simultanée des deux épidémies.

VON ECONOMO défendit avec vigueur l'individualité de son encéphalite, invoquant son aspect anatomique très différent, et l'observation qu'il avait faite de foyers épidémiques, bien avant la pandémie grippale.

A cette même époque, K.-A. MENNINGER présente la possibilité de névrite optique et de stase papillaire après la grippe. Cette manifestation clinique a également été observée durant la dernière épidémie.

Sur le plan clinique, les manifestations neurologiques de la grippe ont été particulièrement bien étudiées par JELLIFFE en 1918.

Après les nombreux travaux suscités par cette grande épidémie, suit une longue période durant laquelle on ne relève que des observations isolées, concernant des encéphalites, des encéphalomyélites, voire des myélites dont l'origine grippale était affirmée sur la foi d'une clinique plus ou moins spécifique. C'est là qu'il faut situer les cas rapportés par LIEBERS (1930), ROSTAN (1930), GREENFIELD (1930), ELENER et BOYLAN (1933), DAVIDSON et BROCK (1937), VAN BOGAERT (1950), encore GREENFIELD (1950), FOWLER et FRENCH après pneumopathie virale (1950).

Dans la plupart de ces cas, il s'agissait d'encéphalites para-infectieuses à distribution péri-veineuse, identiques à celles décrites dans de nombreuses maladies infectieuses.

En fait, l'étiologie grippale de ces manifestations neurologiques reposait sur des arguments si faibles que de nombreux auteurs en contestaient l'existence. Déjà, après l'épidémie de 1889, plusieurs auteurs avaient cherché et trouvé le bacille de l'influenza de Pfeiffer, dans certains cas d'encéphalites décrites. L'évolution de nos connaissances a montré le rôle insignifiant de ce bacille.

En effet, l'absence de preuve étiologique convaincante compliquait singulièrement le problème, et ce n'est que durant les dernières années écoulées que le problème a pu être abordé de façon plus satisfaisante avec l'isolement et l'identification des virus responsables de la grippe, et l'apparition de réactions sérologiques spécifiques plus ou moins probantes. Ainsi, a-t-on pu affirmer d'une manière plus fondée la nature grippale d'une maladie et de ses complications.

Une première grande étape est marquée dans ce sens par la présentation le 20-12-1950 à la Société de Pédiatrie de Paris, par le Professeur Julien MARIE, MM. HUBER, FLORAND et ODINET, Mlle CHAPUS et MATAT, d'une observation recueillie l'année précédente d'encéphalite grippale de la plus haute gravité.

Il s'agissait d'une fillette de 5 ans 1/2 qui avait présenté essentiellement un coma hypotonique sans paralysie et sans signes méningés. C'était une grippe due au virus A' avec un taux d'anticorps de 1/640. « Pour la première fois, la grippe avait été ainsi identifiée par la réaction de Hirst » (Hoppeler).

Dès lors, les publications affluent, nous citerons :

— Les 18 cas de P.-P. BENOIT, parmi lesquels :

— *8 observations à prédominance de troubles neurologiques convulsifs.*

— *et 10 syndromes de neurotoxicose.*

— Les 2 cas de JENNINGS (1952) attribués aux virus A et B, les 16 cas de MARQUEZY, BACHLER et collaborateurs (1953) au virus A ; celui-ci avait été mis en cause par KULKOWA (1951) dans les quelques encéphalites qu'elle avait étudiées parmi 130 malades grippés ; il en était de même pour les 3 cas d'encéphalite hémorragique de GROME.

CANTARUTTI et PANIZONI isolèrent 8 cas dans une épidémie à virus B.

Le virus B semble plus neurotropique que le virus A. DAVIDENKOFF (1951) comparant 2 épidémies, chacune due à un virus, montre effectivement une fréquence beaucoup plus grande de syndromes neurologiques dans celle due au virus B.

Cependant, c'est seulement après la dernière grande pandémie grippale, en 1957, que sont publiées les premières observations où les manifestations neurologiques sont rattachées à la grippe de manière formelle, grâce à l'isolement et l'identification du virus causal.

Ainsi les manifestations focales de la grippe ont pu être étudiées et en particulier GASTAUT, VIGOUROUX, TREVISAM et REGIS, en 1957, ont bien individualisé le syndrome hémiconvulsion-hémiplégie dans le cadre de cette maladie.

Et nous relevons ces dernières années une série d'observations avec isolement du virus grippal. Le plus souvent, le virus est isolé à partir de l'arbre trachéo-bronchique ou du poumon. Quelques observations font état de l'isolement du virus à partir du système nerveux, mais elles ne sont pas indemnes de critiques.

Citons les 6 observations de FLEWETT et HOULT, en juillet 1958, où le virus A grippal a été isolé, post mortem, dans tous les cas du poumon et dans un cas à partir du système nerveux C'est à notre avis le premier cas d'isolement du virus grippal à partir du système nerveux. De même KAPILA et ses collaborateurs, en novembre 1958, rapportent 1 cas, avec isolement du virus, à partir du poumon et du système nerveux.

Au total, au terme de ce petit historique, nous avons voulu montrer surtout que le problème des manifestations neurologiques de la grippe avait pris ses racines depuis fort longtemps, et qu'en l'absence de critères de diagnostic rigoureux, les idées avaient cheminé lentement et souvent dans la plus grande confusion, enfin, que le débat avait été véritablement clarifié à partir des années 1950 avec l'utilisation de la réaction de Hirst, et surtout après l'épidémie de 1957 où les progrès de la virologie donnèrent à cette étude une impulsion décisive.

DEUXIÈME PARTIE

Etude des critères permettant de rapporter à la Grippe une Encephalite

On a trop souvent tendance à considérer comme « encéphalite » toute affection neurologique ne semblant pas relever d'une lésion précise, ni tumorale, ni vasculaire, ni d'un processus hérédo-dégératif, ou abiotrophique — surtout si elle s'accompagne d'un syndrome infectieux. Aussi bien, la survenue d'un tableau neurologique accompagnant un syndrome infectieux, avec une notion d'épidémie grippale, en l'absence d'une autre étiologie, pourrait faire penser à une « encéphalite grippale ». Or, cette façon d'envisager les faits est, nous allons le voir, abusive, notamment en raison de la possibilité d'une autre étiologie infectieuse ou virale. Il faut donc ne parler de « grippe » qu'à bon escient.

Nous allons successivement envisager les différents critères du diagnostic d'encéphalopathie grippale :

1) Critères cliniques
   — Etude analytique ;
   — Problèmes de diagnostic différentiel.
2) Critères épidémiologiques.
3) Examens de laboratoire.
4) Enfin, nous montrerons l'intérêt que représente l'isolement du virus.

I. — CRITERES CLINIQUES.

1) **ETUDE ANALYTIQUE.** — Les manifestations cliniques de l'encéphalite grippale n'ont rien de spécifique et ne peuvent donc constituer un critère valable.

a) ETAT INFECTIEUX GRIPPAL INITIAL :

Le tableau clinique de la grippe simple est constitué par une ascension thermique rapide à 39° - 40°, une céphalée très violente, s'accompagnant d'une courbature intense, avec, dès les premières 24 heures, un catarrhe des voies respiratoires supérieures. L'évolution est de courte durée, la fièvre tombe brusquement en quelques heures, provoquant une crise sudorale et polyurique ; parfois, une reprise de la température, après une apyrexie transitoire vient confirmer le diagnostic. C'est le classique V grippal.

Un tel tableau est, on le sait, banal et non spécifique d'une atteinte par le virus grippal.

b) CHRONOLOGIE, DATE DE SURVENUE DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

Les complications neurologiques de la grippe peuvent survenir à 3 périodes différentes et on distingue, avec JELLINGER et SEITELBERGER :

1° **Le type précoce :**

Caractérisé par un début au cours de l'épisode grippal aigü.

Il s'agit, le plus souvent, de tableaux peu caractéristiques d'enfants grippés avec coma et convulsions.

2° **Le type tardif :**

Survenant de 6 à 15 jours après l'épisode grippal classique, chez l'adulte plus volontiers.

Confusion mentale, somnolence ou délire, puis coma hyperthermique et des syndromes mésencéphaliques et bulbaires, crises convulsives et myoclonies. La plupart des cas mortels rentrent dans cette catégorie.

3° **Type tardif :**

Survenant dans la même phase post-grippale, mais avec pronostic favorable.

Ce type est caractérisé par des manifestations neurologiques diverses : signes d'atteinte mésencéphalique, cérébelleuse, extrapyramidale ou hémiparésie.

Il nous semble qu'on peut classer, ici, le vaste groupe des complications psychiques de la grippe.

Donc l'étude chronologique n'éclaire pas davantage le diagnostic.

c) SYMPTOMATOLOGIE NEUROLOGIQUE :

La symptomatologie neurologique est dominée par les troubles de la conscience — les phénomènes convulsifs — les signes en foyer — les manifestations méningées — les désordres neurovégétatifs.

1° **Troubles de la conscience :**

A l'origine, on retrouve une asthénie progressive et une inquiétude du malade. Puis, il rentre dans un état d'obnubilation ou de torpeur — ou bien se réalise le tableau complet de la confusion mentale avec sa désorientation temporelle et spatiale. Rarement, on retrouve un onirisme avec agitation violente.

Parallèlement à ces troubles psychiques, on voit s'installer une indifférence, une somnolence qui arrive jusqu'à un coma de plus en plus profond. Cette évolution vers le coma se fait habituellement très rapidement ; d'autres fois le coma peut ouvrir la scène.

Citons l'observation de COULANJOU, MENEZ, NICOLET particulièrement significative de cet état de confusion mentale, avec développement d'un coma progressif.

2° **Phénomènes convulsifs :**

Ils sont extrêmement variés :

— *soit simples myoclonies ;*

— *soit crises localisées Bravais-Jacksonienne ;*

— *soit crises généralisées tonico-cloniques.*

(Observations de Vallat-Le Petit).

— *Plus rarement, état de mal.*

D. Furtado rapporte le cas d'un malade hospitalisé en état de mal, avec des crises épileptiques subintrantes commencées par des convulsions autour de la bouche et qui, ensuite, se généralisaient.

3° **Signes en foyer :**

Ces signes en foyer sont très variés :

— le plus souvent, on se trouve en présence d'un déficit moteur qui se caractérise par :

un syndrome pyramidal ;

un syndrome extra-pyramidal ;

monoplégie, hémiplégie.

— Le syndrome pyramidal est retrouvé avec une très grande fréquence. Mais il faut noter que ces signes d'irritation pyramidale sont variables au cours de la maladie, variables d'un moment à l'autre, inégaux d'un membre à l'autre.

— Plus rarement, présence de signes extra-pyramidaux.

— L'observation de PRICKETT rapporte un cas de monoplégie, hémiplégie particulièrement significatif.

Un garçon de 9 ans — après un épisode infectieux grippal, présente, 4 jours plus tard, une monoplégie brachiale droite, suivie bientôt d'une hémiplégie avec aphasie à droite.

— Syndrome H.H.E. : au déficit moteur d'un hémicorps, on trouve fréquemment association de convulsions Bravais-Jacksonnienne dans le cadre du syndrome hémiconvulsion-hémiplégie décrit par GASTAUT et VIGOUROUX.

— De plus, on retrouve des signes propres à certaines localisations.

Les mésencéphalites avec leurs atteintes des nerfs crâniens semblent relativement fréquentes.

4° **Syndromes méningés :**

Les méningites lymphocytaires paraissent être l'une des complications les plus fréquentes au cours de la grippe — soit existant isolément, seule manifestation nerveuse, ou bien associée à une encéphalite, réalisant une méningo-encéphalite. Le plus souvent, à côté d'une atteinte encéphalitique prépondérante, existent des signes méningés discrets :

— céphalées tenaces ;
— vomissements ;
— photophobie — inégalité pupillaire ;
— raideur de la nuque ;
— signe de Kernig — signe Brudzinski.

L'examen du liquide céphalo-rachidien met en évidence une réaction albumino-cytologique, le plus souvent discrète.

Par ailleurs, il faut remarquer que les examens de laboratoire révèlent souvent une méningite lymphocytaire passée cliniquement inaperçue.

5° **Désordres neuro-végétatifs :**

Les troubles neuro-végétatifs accompagnent avec une gravité variable la symptomatologie neurologique, pouvant réaliser un tableau de neuro-toxicose bien décrit par MARQUEZY.

Ce désordre neuro-végétatif est caractérisé par :

— hyperthermie, plus rarement hypothermie.
— Troubles respiratoires (cyanose, dyspnée, rythme de Cheyne-Stockes).
— Troubles cardiovasculaires.
  — Tachycardie.
  — Pouls petit, filant.

  Evoluant vers le collapsus vaso-circulatoire.

Cette symptomatologie variée nous semble bien illustrée par l'observation de BAMATTER. Dans ce cas, le tableau clinique est dominé par les troubles de la conscience et les désordres neuro-végétatifs avec participation importante de phénomènes convulsifs et de signes pyramidaux.

Observation de BAMATTER :

— Une jeune fille de 15 ans, sans aucun antécédent neurologique, 3 jours après la fin d'un épisode grippal en pleine période d'épidémie de grippe asiatique, présente un tableau d'encéphalite suraiguë.

Le tableau clinique est caractérisé par :

— apparition d'un abattement, puis d'une somnolence et dans la même journée, la malade s'enfonce dans le coma ;
— apparition de convulsions : d'abord toniques, puis cloniques avec spasme de torsion ;
— hyperthermie rebelle à toute thérapeutique ;
— troubles respiratoires importants apparaissent le 2e jour — avec dyspnée, encombrement et sudations importantes. Ces troubles respiratoires ont nécessité la trachéotomie et la respiration assistée ;
— par ailleurs, abolition du réflexe cutané, cornéen, tendineux ;
— et l'examen du système circulatoire montre une tachycardie, avec un pouls petit, mal frappé ;
— de plus, hypertonie musculaire, avec hyperextension des membres inférieurs ;
— mort en 36 h., par troubles respiratoires.

Les examens classiques du sang montrent :
— formule sanguine de type infectieux ;
— hyperglycémie légère à 1,55 g ;
— absence de troubles électrolytiques ;
— une certaine hémoconcentration.

— L.C.R. :

— discrète lymphocytose : 9 cellules/mm3, par ailleurs, protéines : 27 mg., chlorure : 6,80 mg ;

— élévation modérée du glucose.

CONCLUSION.

Au terme de cette étude clinique nous voyons que les manifestations neurologiques de l'encéphalite grippale n'ont aucune physionomie particulière.

On conçoit donc, devant des signes cliniques aussi divers et banaux, la multiplicité des problèmes de **diagnostic différentiel** qui vont se poser.

2) PROBLEMES DE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

En nous limitant à la seule pathologie infectieuse du cerveau, nombreuses sont les affections réalisant des tableaux identiques à celui que nous venons d'analyser.

En particulier, toutes les maladies infectieuses pourront se compliquer d'encéphalite. « La plupart des germes obéissant à la loi de l'extension du neurotropisme ». Les encéphalites post-infectieuses ont été signalées dans la coqueluche, la fièvre typhoïde, les paratyphoïdes, l'érysipèle, l'infection puerpérale, la brucellose, la diphtérie, la tuberculose...

La difficulté du diagnostic différentiel est encore plus grande avec les nombreuses maladies à virus qui, non seulement ont la même symptomatologie encéphalitique, mais encore pourront présenter un épisode infectieux pseudo-grippal. La littérature illustre cette difficulté :

1) **Alajouanine et ses collaborateurs** rapportent en 1953 un cas d'encéphalite succédant à un épisode infectieux et dont les recherches sérologiques et bactériologiques n'ont pu en préciser l'étiologie.

2) **Radermecker** présente en 1957, 4 observations identiques dans leurs grandes lignes.

   L'affection débute par un épisode infectieux, précédant de 5 à 6 jours des symptomes neurologiques transitoires, plus ou moins latéralisés et surtout des manifestations psychiatriques polymorphes : désorientation, état confusionnel, modification du rythme du sommeil, hallucinations surtout visuelles mais également auditives, fausses reconnaissances et confabulation, agitation, puérilité, réactions hystériques et psychosomatiques, amnésies lacunaires graves et de longue durée.

   Le L.C.R. montrait une réaction albumino-cytologique variable, mais généralement élevée. De plus, perturbation des protéines plasmatiques — et altérations diffuses de E.E.G.

3) **En janvier 62, nous avons eu, dans le service de neurologie,** un cas d'encéphalopathie dont le contexte clinique et épidémiologique nous avait fait penser à une encéphalopathie d'origine grippale, mais dont la sérologie et la virologie sont restées désespérément négatives.

   En pleine période d'épidémie grippale, Madame G... présente un état infectieux grippal banal avec :

   — malaise général ;

   — fièvre à 38-39° ;

   — toux sèche ;

   — céphalées ;

   — rachialgie.

Son médecin prescrit un traitement antigrippal — 2 jours après, devant la persistance de la fièvre, il ajoute de l'hexacycline.

— 6 jours après le début de la maladie, apparition de troubles confusionnels et de raideur méningée, tandis que la température se stabilise à 40°. En 48 h., ces troubles se précisent et la malade présente alors :

— une somnolence importante : la malade s'assoupit plusieurs fois au cours de l'examen ;
— avec désorientation temporo-spatiale ;
— cependant, absence d'onirisme et d'agitation ;
— syndrome méningé net : signe de Kernig et signe de Brudzinski ;

— absence de signes en foyer.

La malade est alors hospitalisée.

Et l'examen clinique révèle essentiellement :

— une fièvre à 40° avec dissociation du pouls à 90 ;
— surtout, une aggravation des troubles de la conscience : état de torpeur profonde ;
— par ailleurs, pas de troubles moteurs :
  — Babinski douteux ;
  — absence de contracture, plutôt une hypotonie.
— atteinte des paires crâniennes :
— ptosis bilatéral ;
— mydriase gauche.

Mais pas de troubles de la déglutition.

Dans les jours qui suivent, l'état comateux reste aussi profond, et finalement, la malade décède sans sortir du coma le 4e jour de son hospitalisation.

Les examens pratiqués révèlent :

— L.C.R. : réaction albumino-cytologique.
albumine : 1,10 g. pour mille.
cellules : lymphocytes : 250/mm3.
polynucléaires : 65/mm3.
chlorures : 7 g. pour mille.
glucose : 0,65 g. pour mille.

— Par ailleurs, examen direct et culture sont restés négatifs.

— E.E.G. : tracé globalement perturbé en permanence avec prédominance des ondes delta.

— Quant à l'examen anatomo-pathologique, il révèle une encéphalite nécrosante hémorragique prédominant au niveau du cortex temporal, avec présence d'infiltrats périvasculaires au niveau :

— des noyaux gris ;
— des pédoncules cérébraux.

Ces signes devenant moins importants au niveau de l'étage bulbo-protubérantiel.

Donc, chez cette malade, malgré le tableau clinique et anatomo-pathologique d'encéphalite, malgré la notion d'épidémie grippale, les réactions sérologiques — réaction de Hirst, en particulier — sont restées négatives, et l'isolement du virus n'a pas été possible.

Le diagnostic « d'encéphalite grippale » n'a pu être retenu.

CONCLUSION.

Ce rapide aperçu clinique montre qu'il existe des encéphalites qui ne sont pas dues au virus grippal, mais qui présentent cependant un tableau général et neurologique identique. Les arguments cliniques ne sont donc pas suffisants ; d'autres critères seront nécessaires pour affirmer le diagnostic « d'encéphalite grippale ».

REMARQUES.

Avant d'envisager ces nouveaux critères nous croyons utile de donner une classification des maladies virales reproduisant un tableau pseudo-grippal.

— Nous éliminerons, tout d'abord, les **neuro-intoxications** d'origine microbienne où l'agression encéphalitique résulte de la fixation neuronale d'une toxine microbienne (botulisme, diphtérie, tétanos, coqueluche).

— En second lieu, nous éliminerons les **encéphalites passant à la suppuration.**

— Reste le groupe des **encéphalites non suppurées.** Dans ce groupe, enfin, nous laissons de côté les encéphalites secondaires aux bactérioses, spirochétoses, parasitoses, rickettsioses, miyagawanelloses, pour ne retenir que les maladies du système nerveux central dues aux virus.

Nous allons classer ces dernières maladies selon le méningo-neurotropisme **habituel** ou **occasionnel** des virus qui les provoquent (Thèse de M. G., Toulouse, 1961).

1. — Méningites et méningo-encéphalites à virus biologiquement et cliniquement méningo-neurotrope :

1° **à méningotropisme dominant :**

— la chorio-méningite lymphocytaire d'ARMSTRONG.

Dans sa forme classique, c'est une méningite, mais elle peut se compliquer d'encéphalite.

— Méningites à virus de MAC CALLUM, FINDLAY, DURAND et BLANC.

— Méningite multirécurrente de MOLLARET.

2° **à neurotropisme dominant** dont la manifestation clinique est encéphalitique. C'est le vaste groupe des virus ARBO.

3° **à neurotropisme dominant, à manifestation névraxitique, à tropisme secondaire neuro-musculaire.** C'est le groupe des entérovirus.

a) **Virus poliomyélitique,** à tropisme secondaire surtout nerveux.

b) **Virus coxsackie,** à tropisme secondaire essentiellement musculaire.
Dont le groupe B est à l'origine de nombreux troubles encéphalopathiques.

c) **Virus ECHO.**

II. — Méningites et méningo-encéphalites dues à des virus en général cliniquement non méningo-neurotropes :

1° La méningo-encéphalite peut être cliniquement primitive ou secondaire :

a) Virus de l'herpès.
b) Virus des oreillons.
c) Dans ce groupe rentrent les virus de la grippe.
d) Les adéno-virus.

2° La méningite ou la méningo-encéphalite survient au cours ou au décours d'une des infections suivantes :

a) Fièvres éruptives :
— rougeole,
— varicelle, zona,
— vaccine,
— rubéole.
b) Adénolymphoïdite : la mononucléose infectieuse.
c) Hépatites à virus.

De plus si l'on tient compte de la fréquence des états infectieux dont on ne peut certifier l'étiologie virale, on voit que le critère clinique seul n'est vraiment pas suffisant pour porter le diagnostic « d'encéphalite grippale ».

II. — CRITERES EPIDEMIOLOGIQUES.

L'étude épidémiologique nous montre que la grippe se renouvelle au cours des siècles avec un rythme à peu près constant pour chacune de ses manifestations périodiques, c'est-à-dire avec un intervalle de 30 - 50 ans pour les pandémies, de 4 - 6 ans pour les grandes épidémies et de 2 - 3 ans pour les petites épidémies. Mais la maladie peut aussi se répéter par des sorties qui sont, en général, annuelles et qui surviennent de préférence pendant les mois de l'hiver et du printemps. Elle se manifeste alors avec des poussées épidémiques ou endémiques dont la diffusion est communément irrégulière et discontinue.

A l'heure actuelle, il semble que l'on puisse conclure que les épidémies mondiales sont essentiellement en rapport avec l'apparition de souches nouvelles qui diffèrent des « prédécesseurs » immédiats.

Le critère épidémiologique peut se révéler valable dans le cas des grandes épidémies, car il est alors facile de les limiter dans le temps et l'espace. Un malade en zone épidémique, au moment de l'acmé de la maladie, alors que dans son entourage, sa famille même, plusieurs membres sont ou ont été atteints, s'il présente lui-même un syndrome infectieux grippal a toutes les chances de faire une grippe. Et les troubles encéphalopathiques, susceptibles de se rencontrer, peuvent également, avec une forte probabilité, être attribués à la grippe.

Il en va tout différemment des épidémies saisonnières, car alors se pose le problème de toutes les autres manifestations virales.

L'étude de ces deux critères clinique et épidémiologique nous montre qu'aucun d'eux ne peut apporter la preuve d'encéphalopathie grippale. La rencontre de ces deux critères constitue pour certains un argument important, et D. FURTADO considère que « avec une présomption clinique extrêmement forte, en pleine épidémie de grippe, le malade appartenant à un foyer épidémique où il y a eu des centaines de cas, l'examen nécropsique montrant les données d'une grippe maligne (trachéo-bronchite hémorragique) on peut parler d'encéphalite secondaire à une grippe ». Nous pensons qu'un tel faisceau d'argument n'est pas suffisant pour affirmer l'origine grippale d'une encéphalopathie. Il sera nécessaire de faire valoir d'autres critères plus objectifs. Ces critères nous seront donnés par la sérologie et la virologie.

III. — CRITERES DE LABORATOIRE.

Ces nouveaux arguments sont apportés par :

— Les méthodes de diagnostic sérologique.

— L'isolement du virus lui-même.

Nous rappelons rapidement le développement de l'infection grippale :

— **La contamination** se fait par contact direct, le virus étant véhiculé par les gouttelettes de Flügge.

— **Le virus se fixe alors** sur les cellules des voies respiratoires du nouveau sujet, pénètre à l'intérieur et se multiplie, déterminant les signes de l'infection.

— **Une virémie s'ensuit** extrêmement transitoire et sans conséquence.

Il faut remarquer :

1) Qu'il est très difficile d'isoler le virus à partir du sang.

2) Que les phénomènes toxiques généraux sont dus essentiellement à l'effet toxique du virus sur les surrénales et le système nerveux, plus qu'à sa multiplication.

I. — METHODES DE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE QUI SONT :

— La déviation du complément.

— La réaction de Hirst (inhibition de l'hémagglutination).

— La réaction de neutralisation possible, rarement employée.

Il sera toujours nécessaire de disposer de 2 sérums, à 15 jours d'intervalle, de manière que la comparaison du taux d'anticorps contenu dans le sérum précoce et le sérum tardif permette de constater une augmentation des anti-corps en rapport avec une infection actuelle.

Cette condition est rarement réalisée dans les cas d'encéphalite grippale. La rapidité de l'évolution pour les cas mortels ne permettant pas d'effectuer les deux prélèvements de sérum. D'autre part, dans le cas de guérison, il est possible d'avoir les deux prélèvements de sérum, mais alors nous n'avons pas d'observation anatomo-pathologique permettant d'objectiver l'atteinte encéphalitique.

Si bien que dans tous les cas, il est difficile d'affirmer une atteinte encéphalitique grippale vraie, car, ou le diagnostic de grippe n'a pu être posé, ou on n'a pas la preuve histopathologique de l'encéphalite.

1) **Réaction de déviation du complément :**

— C'est une réaction facile à réaliser :

« L'antigène soluble » possède une spécificité de groupe. Cette réaction permet donc de rapporter l'infection au groupe A ou B, mais non aux différentes variétés de virus de chaque groupe.

2) **Réaction de Hirst,** ou test d'inhibition de l'hémagglutination :

— C'est également une réaction facile à réaliser.

— Complète la méthode précédente, en permettant d'obtenir des renseignements sur les sous-groupes des virus de la grippe.

II. — ISOLEMENT DU VIRUS :

— L'isolement du virus se fait à partir du lavage de gorge, chez le malade en période de début.

— Les prélèvements sont inoculés dans des œufs incubés, par voie ammiotique, 3 - 4 passages successifs sont parfois nécessaires.

— Si la culture se réalise, le virus sera identifié par rapport aux sérums spécifiques de référence :

— soit par la réaction de déviation du complément ;

— soit par la réaction d'inhibition de l'hémagglutination, ou de neutralisation.

A côté de ces deux méthodes essentielles, signalons la possibilité d'un diagnostic rapide de grippe grâce à l'examen des frottis réalisés à partir des exsudats d'origine nasale. Les cellules ciliées présentent des modifications cytoplasmiques caractéristiques; tandis que le diagnostic peut être confirmé par la méthode des anticorps fluorescents. Méthode moins sensible que les précédentes, mais plus rapide puisqu'il suffit de moins d'une heure pour établir le diagnostic, lorsqu'on réussit à prouver la fluorescence spécifique de telles cellules.

A notre connaissance, cette méthode n'a pas été utilisée dans le diagnostic des encéphalites.

Ces différentes techniques permettent d'affirmer le diagnostic de grippe. Mais le problème reste toujours celui de rapporter à la grippe l'encéphalopathie qui l'accompagne ou qui lui succède. L'argument fondamental nous paraît être l'isolement et l'identification du virus grippal dans l'organisme d'un sujet atteint d'encéphalopathie grippale et, en particulier, à partir du système nerveux. L'observation de BAMATTER rapporte l'isolement du virus A/Asia 57 à partir du L.C.R., du bulbe, de l'hippocampe et des selles.

L'isolement du virus grippal à partir du système nerveux serait la preuve de l'encéphalopathie grippale. Mais BAMATTER critiquant son observation signale la possibilité d'une virémie; le virus aurait pu ainsi être ensemencé sur le système nerveux — et son isolement aurait été rendu possible. Aucune tentative d'isolement du virus à partir du sang n'a été faite pour contrôler cette virémie. Malgré cette réserve, l'observation de BAMATTER semble être le cas le plus significatif d'encéphalite grippale.

Ces divers critères, réactions sérologiques, isolement du virus, permettent de ne retenir que les cas de manifestations neurologiques au cours de grippes « vraies ». L'étude anatomique de ces observations nous apporte les derniers arguments. En effet, l'anatomo-pathologie du système nerveux va objectiver « l'encéphalite » permettant ainsi d'écarter les atteintes non inflammatoires et, va rendre possible la mise en évidence de lésions spécifiques dues à l'action du virus lui-même.

TROISIÈME PARTIE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les manifestations encéphalitiques cliniques de la grippe recouvrent des faits anatomo-pathologiques différents. C'est ainsi que les images histo-pathologiques les plus fréquentes correspondent à des altérations hémodynamiques qui représentent des encéphalopathies et non des encéphalites. Ce dernier terme doit être réservé à une atteinte du Système Nerveux de type inflammatoire non suppuré. Indiscutablement, il existe, au cours de la grippe, d'authentiques encéphalites qui se manifestent par une image histopathologique proche des leuco-encéphalites péri-vasculaires des maladies éruptives. Le problème actuel est de savoir s'il existe une polio encéphalite grippale avec atteinte du Système Nerveux par le virus lui-même, ce qui ne paraît pas encore parfaitement prouvé.

De toute manière, que la nature de l'image histopathologique soit encéphalitique ou encéphalopathique, elle ne possède aucune spécificité et il sera nécessaire d'avoir recours aux critères sérologiques et virologiques pour affirmer son étiologie grippale.

Si l'on veut retracer l'évolution des idées en ce qui concerne l'anatomo-pathologie des manifestations neurologiques de la grippe, on peut distinguer 3 périodes. Une première période groupe une série d'observations (épidémie de 1889-1891) caractérisées par la mise en évidence de lésions hémorragiques donnant naissance au concept de « l'encéphalite hémorragique » que l'on appellerait actuellement plus volontiers encéphalopathie hémorragique — décrite par STRUMPELL en 1890. Mais, déjà, vers la même époque, KONIGSDORF (1892) présentait une forme dégradée de ce qui paraissait être une leuco-encéphalite péri-vasculaire. Toutes ces observations étaient rattachées à la grippe par des critères épidémiologiques et cliniques.

Dans une deuxième période (travail de GREENFIELD 1930, en particulier) on a décrit, au cours de la grippe, des cas de leuco-encéphalites périvasculaires de type post-infectieux. Entre

l'encéphalopathie hémorragique et la leuco-encéphalite périvasculaire, nous trouvons des observations de type mixte décrites par MARINESCO. Et jusqu'à ces dernières années, on considérait que le cerveau grippal était caractérisé essentiellement par deux grands types anatomo-pathologiques :

— **Le cerveau hémodynamique** caractérisé par un processus congestif, œdémateux, avec ou sans hémorragie.

— Et **la leuco-encéphalite péri-vasculaire** caractérisée par un processus inflammatoire, avec infiltration cellulaire périvasculaire.

La place de la leuco-encéphalite aiguë hémorragique étant mal définie.

Le problème actuel est de savoir s'il existe, en plus de ces types, une authentique polio-encéphalite traduisant véritablement l'atteinte du Système Nerveux par le virus lui-même ; et, d'autre part, de mieux systématiser les différentes entités anatomo-pathologiques. De nos jours, il semble que l'on puisse schématiser l'anatomo-pathologie de l'encéphalite grippale en 3 formes :

1) Les formes résultants de perturbation circulatoire à la suite de troubles neuro-végétatifs, réalisant le « cerveau hémodynamique ». A ce groupe, nous rattachons les encéphalopathies hémorragiques, anciennes « encéphalites hémorragiques ».

2) Une image anatomo-pathologique se rapprochant de la leuco-encéphalite péri-vasculaire mais en différant par certains points rendant la classification difficile.

   On rapproche de ce groupe d'authentiques leuco-encéphalites périvasculaires, et la leuco-encéphalite aiguë hémorragique type HURST. (Confondue vraisemblablement autrefois dans l'encéphalite hémorragique).

3) La polio-encéphalite à inclusions, qui constituerait un apport très intéressant car traduisant la possibilité d'atteinte directe du Système Nerveux par le virus grippal. Cependant, on ne peut affirmer son existence de manière certaine, car les deux cas décrits par JELLINGER n'apportent pas de preuves virologiques.

Il est clair que seules les deux dernières formes répondent à la définition de l'encéphalite, la première forme n'étant que la localisation cérébrale d'un processus général atteignant tous les grands parenchymes.

Nous allons envisager successivement ces différentes formes:

I. — CERVEAU HEMODYNAMIQUE

a) Encéphalopathie hémodynamique.

Le cerveau hémodynamique réalise l'image anatomo-pathologique la plus fréquente. En effet, nous l'avons trouvé dans 28 des 39 cas de la littérature que nous avons étudiés.

Il se caractérise au point de vue lésion élémentaire par l'existence de :

— lésions congestives,

— d'un œdème,

— de petites hémorragies,

— mais, fait important, sans réaction inflammatoire (glio-mésenchymateuse).

Quant aux lésions neuronales, vraisemblablement expliquées par des phénomènes ischiémiques dues aux perturbations vasculaires, elles peuvent prendre plusieurs aspects et, en particulier :

1) Lésion de type ischiémique, avec rétraction cytoplasmique, acidophilie, picnose du noyau.

2) Lésion d'homogénéisation.

3) Raréfaction neuronale, avec, parfois, présence de « Ghost-cells » ou cellules « fantomatiques » caractérisées par un neurone à peine visible ayant conservé sa forme, mais en voie de disparition.

En ce qui concerne les hémorragies, elles peuvent prendre une importance plus ou moins grande.

Sur le plan de la topographie, les lésions sont diffuses, peut-être peuvent-elles se rencontrer avec une plus grande intensité au niveau de :

— Tronc cérébral.

— Protubérance.

— Noyaux centraux.

Mais atteignent également :

— Le cortex cérébral.

— Le cervelet.

Quelques observations nous ont paru caractéristiques de ce type d'atteinte.

OBSERVATIONS de MARQUEZY :

MARQUEZY présente 4 observations anatomo-cliniques effectuées chez des nourrissons, et pour lesquelles le diagnostic de grippe reposait sur une réaction de Hirst positive.

— A l'autopsie, *congestion de la plupart des organes.*

— Macroscopiquement, *le cerveau apparaît œdématié avec une vaso-dilatation des vaisseaux de surface.*

— Microscopiquement :

— *Une dégénérescence œdémateuse des cellules se rencontre en même temps qu'une atrophie hyperchromatique.*

— *Absence de périvascularite.*

— Etude topographique.

Ces lésions portent essentiellement sur les cellules ganglionnaires du cortex, à un degré moindre sur les cellules des noyaux gris centraux. Le bulbe montre une forte congestion avec petites suffusions hémorragiques. Figures hyperchromatiques dans les noyaux bulbaires. Chromatolyse modérée des cellules olivaires.

Donc, syndrome neurotoxique. Cervau caractérisé par œdème, congestion, absence de périvascularite, lésions neuronales. Atteinte de la substance blanche prédominante.

OBSERVATIONS DE FLEWETT et HOULT (juillet 1958) :

Rapportent 6 cas d'encéphalopathies aiguës. Avec sérologie positive, isolement du virus dans tous les cas à partir du poumon — et dans 1 cas, isolement à partir du cerveau (mais là possibilité de contamination).

— *Cerveau ramoli, augmenté de volume, friable avec congestion intense des vaisseaux superficiels. De plus, on notait une vaso-dilatation de la substance blanche. Pas d'hémorragie microscopique.*

OBSERVATIONS de OSEASOHN (mars 59) :

2 cas avec isolement du virus à partir de la trachée et sérologie positive :

— *Œdème cérébral.*

— *Congestion intense.*

— *Sans lésion d'encéphalite vraie.*

OBSERVATION de HORVATH et BALAZS (avril 59) :

1 cas avec isolement du virus A/Singapour à partir des sécrétions rhino-pharyngées et du poumon — Sérologie positive — Révèlent les mêmes lésions anatomo-pathologiques :

— *Œdème cérébral.*

— *Congestion intense.*

— *Sans lésion d'encéphalite vraie.*

OBSERVATION de BARKALAYA (1956) :

Le diagnostic de grippe repose uniquement sur des critères cliniques et épidémiologiques. Les réactions sérologiques et virologiques n'ayant pas été effectuées.

Présentation de 14 cas anatomo-pathologiques :

— *Augmentation de volume du cerveau, aplatissement des circonvolutions.*

— *Congestion.*

— *Epanchements sanguins diffus, punctiformes.*

— *Foyers de ramollissement dans la substance blanche et grise.*

— *Parfois, hématomes sous-duraux.*

— *Dans* 13/14 *cas, il y avait une bronchopneumonie hémorragique.*

b) **Encéphalopathie hémorragique :**

Parfois les hémorragies, par leur importance, peuvent permettre d'individualiser une véritable forme hémorragique qui est « l'encéphalopathie hémorragique ». Nous préférons ce terme à celui d'encéphalite hémorragique très souvent rencontré dans les publications, car, ici, la réaction inflammatoire est absente. Cette encéphalopathie hémorragique se caractérise par un purpura cérébral, avec microscopiquement :

— *Une vasodilatation.*

— *Lésions des parois vasculaires.*

— *Œdème.*

— *Hémorragie en manchon.*

— *Absence de réaction inflammatoire.*

Dans d'autres cas, à ce tableau d'encéphalopathie hémorragique, s'ajoutent des nécroses parenchymateuses, conséquence de graves lésions parenchymateuses permettant d'isoler « l'encéphalite aiguë nécrosante hémorragique » :

— *Là, encore, absence de réaction inflammatoire.*

— *Présence de phagocytose caractérisée par la formation de corps granulo-graisseux, conséquence de la nécrose.*

C'est ce caractère hémorragique des lésions qui a fait la personnalité des observations décrites durant l'épidémie 1889-91, avec STRUMPELL comme chef de file. La description en a été reprise lors de l'épidémie de 1891-1919 par tous les auteurs et, en particulier, par JUHL (1921) et ORTNER (1933).

II. — LEUCO ENCEPHALITE PERIVASCULAIRE

La grippe partage, avec d'autres maladies infectieuses, en particulier les maladies éruptives, l'image histopathologique de la leuco-encéphalite périvasculaire. Pour un certain nombre d'auteurs avec GREENFIELD, l'image est typiquement celle de la leuco-encéphalite périvasculaire — la tendance actuelle insiste davantage sur des images proches de cette entité mais qui en diffèrent par certains points.

— On envisagera, tout d'abord, les images proches des leuco-encéphalites périvasculaires.

— Ensuite, les leuco-encéphalites périvasculaires typiques au cours de la grippe.

— Et avec les auteurs modernes, nous rattacherons à ce chapitre les images de leuco-encéphalite aiguë hémorragique qui peuvent se rencontrer.

1) **Image type leuco-encéphalite périvasculaire :**

Au cours de la grippe, on a décrit d'authentiques encéphalites, se rapprochant de la leuco-encéphalite périvasculaire. JELLINGER a présenté 2 cas montrant une infiltration lymphocytaire périvasculaire et méningée discrète sans répartition préférentielle typique, associée à une grave atteinte du parenchyme nerveux sous forme de lésions ischiémiques ou d'une liquéfaction aiguë des neurones avec réaction gliale locale. Le cas de BAMATTER nous paraît particulièrement bien illustrer cette forme. Il s'agit d'un cas d'encéphalite grippale avec isolement du virus A/Asia 57 dans le Système Nerveux Central.

* *La lésion élémentaire se caractérise par :*

— *L'absence de réaction gliale.*

— *Une réaction inflammatoire peu importante : de petits groupes de lymphocytes avec de rares plasmocytes se localisent dans les leptoméninges avec une prédilection pour les méninges des fonds des sillons. Dans la substance blanche, il existe aussi quelques infiltrats lymphocytaires localisés autour des veines.*

— *A côté de cette réaction inflammatoire discrète, il y a des lésions dégénératives importantes. Les lésions des neurones sont de plusieurs types :*

  — *Tigrolyse diffuse, à l'intérieur de toute l'écorce cérébrale.*

  — *Nécroses ischiémiques des neurones.*

  — *Neurones hyperchromiques et rétractés.*

En résumé, un certain nombre de points font différer cette image de celle de la leuco-encéphalite périveineuse :

  — *Pas de démyélinisation périvasculaire.*

  — *Pas de réaction gliale.*

  — *Une atteinte neuronale importante.*

* Au point de vue topographique, on ne retrouve pas de localisation élective, mais au contraire, une atteinte diffuse qui va en s'atténuant dans le tronc cérébral.

Et, en définitive, on peut conclure avec BAMATTER l'étude de cette observation : « les manifestations encéphalitiques grippales de ce cas doivent être rapportées au processus inflammatoire lymphocytaire, bien qu'il reste discret, qui occupe les méninges et la substance blanche cérébrale et cérébelleuse. La formule histiopathologique rappelle, en très atténuée, celle des leuco-encéphalites périveineuses ».

2) **Leuco-encéphalite péri-veineuse :**

A côté de ces cas, il existe d'authentiques leuco-encéphalites périvasculaires dont on connaît les éléments :

— *Une réaction inflammatoire mésodermique de l'espace de VIRCHOW ROBIN.*

— *Une infiltration microglique à répartition périveineuse. Associée à une démyélinisation dans la même zone.*

— *Sur le plan topographique, cette infiltration frappe avec élection la substance blanche. « C'est une leuco-encéphalite ».*

FLEWETT et HOULT présentent une observation particulièrement significative qui se caractérise, au point de vue atteinte cérébrale, par :

— *Une démyélinisation périvasculaire, avec un maximum dans la moelle, où les aires de démyélinisation étaient si importantes qu'elles devenaient confluentes.*

— *Dans le bulbe, les lésions n'étaient pas aussi étendues, en dehors d'une aire de démyélinisation autour d'un des noyaux olivaires.*

— *Egalement, présence de lésions notables dans le pédoncule cérébelleux moyen, dans la substance blanche, près de la paroi externe du ventricule latéral, dans la région de l'hippocampe.*

— *Présence de corps granulo-graisseux dans les espaces périvasculaires.*

Cette observation anatomo-clinique est analogue au 2e cas décrit par GREENFIELD en 1930. Le travail de GREENFIELD avait alors mis en évidence la similitude de ce type de leuco-encéphalite périveineuse démyélinisante avec les lésions secondaires aux complications nerveuses des maladies éruptives et des vaccinations.

On peut encore rattacher à ce groupe d'encéphalite, mais avec des réserves, l'observation de D. FURTADO où s'emblent s'intriquer les processus hémodynamiques et inflammatoires.

— Les lésions consistaient essentiellement :

— *En une congestion et une infiltration de tous les vaisseaux.*

— *Avec périvascularite.*

— *Hémorragies.*

— *Vaisseaux dilatés avec infiltrations pariétales et périvasculaires - lésions pariétales.*

— *Infiltration parenchymateuse diffuse par des cellules à noyau rond - avec formation éventuelle de nodules par ces cellules.*

— *Graves altérations des cellules ganglionnaires et des fibres - surtout autour des vaisseaux congestionnés, mais retrouvées dans tout le Système Nerveux.*

— Les lésions atteignaient une intensité maxima dans le tronc cérébral, le bulbe et la protubérance. Le processus était moins intense dans le cervelet.

L'observation de D. FURTADO avec une atteinte parenchymateuse qui ne va pas jusqu'à la nécrose étendue est intermédiaire entre la leuco-encéphalite périveineuse et la leuco-encéphalite aiguë hémorragique type Hurst.

3) **Leuco-encéphalite aiguë hémorragique :**

GREENFIELD caractérise les leuco-encéphalites aiguës hémorragiques par :

— *Une nécrose des parois vasculaires avec exsudat fibrineux au niveau des petits vaisseaux - « critère le plus important ».*

— *Un œdème périvasculaire confluant ou non.*

— *Une exsudation de polynucléaires neutrophiles.*

— *Une démyélinisation périvasculaire.*

— *Des hémorragies en relation ou non avec les vaisseaux atteints.*

— *Une réaction inflammatoire périvasculaire et méningée discrète.*

2 cas décrits par MARINESCO lors de l'épidémie de 1918 paraissent pouvoir rentrer dans ce cadre. On trouve :

— *Des foyers hémorragiques.*

— *Une infiltration périvasculaire, et pariétale.*

— *La formation de foyers inflammatoires interstitiels (nodules gliaux).*

— *Lésions importantes des cellules nerveuses.*

De même, un cas de leuco-encéphalite aiguë hémorragique est décrit par FLEWETT et HOULT; mais malheureusement, les réactions sérologiques n'ont pas été effectuées — et il n'y a pas eu d'isolement de virus.

D'ailleurs, ces deux derniers groupes, leuco-encéphalite périvasculaire et leuco-encéphalite aiguë hémorragique sont, pour certains auteurs, une seule et même entité. Cette parenté, déjà mentionnée par HURST en 1941, a été récemment défendue par RUSSELL (1955) qui présente 3 observations dans lesquelles, à côté de lésions périveineuses démyélinisantes, se trouvent des pétéchies hémorragiques de l'encéphalite de STRUMPELL. D'après lui, ces deux formes seraient des temps évolutifs différents d'une même entité, dans la pathogénie de laquelle il semble qu'on puisse faire entrer une action allergique.

A propos de son observation, Diego FURTADO pense « qu'une atteinte aussi étendue et précoce du système nerveux dans un

cas de virose grippale épidémique, est beaucoup plus suggestive d'une agression directe de celui-ci par le virus, que d'un processus allergique ». En fait, les deux mécanismes semblent exister, d'une part le processus allergique établi pour les leuco-encéphalites péri-veineuses et, d'autre part, une action directe du virus, ce que nous allons étudier dans le chapitre des « Polio-encéphalites ».

III. — LES POLIO-ENCEPHALITES

Les polio-encéphalites signent l'atteinte directe de la substance cérébrale par le virus qui s'y multiplie, se traduisant par la présence d'inclusions nucléaires. Ainsi est réalisée l'encéphalite virale à inclusion.

Il s'agit d'une méningo-encéphalite lymphocytaire diffuse avec :—

- *Proliférations gliales peu importantes.*
- *Surtout graves altérations des neurones :*
  - *soit lésions aiguës.*
  - *Soit dégénérescence pseudo-ischiémique.*
- *Essentiellement, présence d'inclusions intranucléaires dans les neurones et les cellules oligodendrogliales sous forme de petits corpuscules éosinophiles multiples, séparés les uns des autres, différents des inclusions du type A de COWDRY.*

Nous présentons de cette forme d'encéphalite 2 observations de JELLINGER :

OBSERVATION 1 :

- *Importante atteinte du cortex :*
  - *Raréfaction des neurones avec parfois aspect laminaire.*
  - *Présence d'inclusions dans les neurones et même les cellules gliales. Dans ce cas, les noyaux apparaissent gonflés par des inclusions arrondies ou irrégulières, prenant une teinte rouge pâle après coloration à l'hématoxyline-éosine. Il s'agit souvent de petites formations qui peuvent exister en amas.*
  - *Proliférations gliales diffuses de moyenne intensité.*
  - *Pas de nécrose, pas d'hémorragie.*
- *Par ailleurs, lésions des vaisseaux se traduisant par :*
  - *Œdème.*
  - *Séro-diapédèse.*
  - *Hémorragies annulaires.*
- *Cette atteinte avait une topographie diffuse avec, cependant, une prédominance marquée :*
  - *Dans le plancher des ventricules latéraux.*

— *Dans le 3e ventricule.*

— *Dans la partie sous-corticale du lobe temporal médio-basal.*

OBSERVATION 2 :

Se caractérise par le tableau anatomo-pathologique suivant :

— *Une leptoméningite diffuse surtout lymphocytaire, avec accentuation au niveau du lobe temporal (œdèmes, infiltrats).*

— *La nature et la localisation des lésions sont identiques à la première observation avec :*

— *Neuronophagie.*

— *Proliférations gliales diffuses.*

— *Présence d'inclusions intra-nucléaires. Elles sont retrouvées dans quelques noyaux chromolytiques de cellules ganglionnaires, et, également, dans des éléments gliaux. Ces inclusions irrégulières rappellent qualitativement celles de la 1re observation.*

Les examens bactériologiques et virologiques de ces deux observations étaient négatifs.

Cette étude anatomo-pathologique représente l'apport le plus important à la question des manifestations encéphalitiques grippales. Malheureusement, pour ces 2 observations si le contexte clinique et épidémiologique est bien en faveur d'une grippe, il n'y a pas eu de preuves sérologiques ni virologiques — et, de ce fait, il n'y a pas de preuves formelles.

Cependant, l'expérimentation et les études biologiques rendent probable la notion d'atteinte directe du virus grippal sur les cellules du système nerveux. En effet, biologiquement, l'isolement du virus grippal à partir du cerveau se précise (BROWN, FLEWETT et HOULT, BAMATTER). Par ailleurs, expérimentalement, STUART HARRIS a mis en évidence la possibilité de neurotropisme du virus, et, de plus, G. CATEIGNE a montré que l'inoculation par voie cérébrale du virus grippal entraîne des lésions cellulaires du type polio-encéphalite.

CONCLUSION

Cette étude anatomo-pathologique fait ressortir 3 éléments :

— Les lésions cérébrales hémodynamiques sont les plus fréquentes. Leur caractère hémorragique se rencontre souvent.

— De même, il existe indiscutablement des images proches des leuco-encéphalites péri-veineuses, et d'authentiques leuco-encéphalites péri-veineuses.

— Il semblerait exister également une polio-encéphalite grippale, mais celle-ci n'est pas absolument démontrée.

En dehors de ces 3 grandes formes que nous avons pu isoler, il existe des formes de transition. Et, en particulier, il y a des cas difficiles à classer parce que associant des phénomènes inflammatoires et des phénomènes hémodynamiques.

CONCLUSION

A l'issue de cette étude sur les encéphalites grippales, nous pouvons dégager quelques idées.

En premier lieu, il apparaît qu'on ne peut se contenter des critères cliniques et épidémiologiques pour affirmer le diagnostic « d'encéphalite grippale ».

— En effet, les signes cliniques n'ont aucune spécificité.

— De même, la notion épidémiologique ne constitue pas un critère suffisant puisqu'elle n'élimine pas la possibilité d'une encéphalite d'une autre origine.

Nous avons envisagé les conditions qui permettent de donner une base solide à la notion de « l'encéphalite grippale », en insistant sur la valeur respective des divers critères.

En définitive, c'est la rencontre des différents arguments — sérologiques, virologiques, histologiques en particulier — qui permettent d'authentifier une encéphalite grippale.

— Nous avons étudié les différentes observations cliniques et anatomo-pathologiques de la littérature, qui pourraient facilement être rapportées à d'authentiques encéphalites grippales.

— Nous avons vu le polymorphisme des lésions anatomiques.

Reste une dernière question à discuter : le virus grippal agit-il directement sur le système nerveux ? Il n'existe, à notre connaissance, qu'un seul cas, celui de Bamatter, qui, du reste, n'est pas absolument indemne de critiques. De toute façon, l'absence d'isolement du virus dans le cerveau peut s'expliquer par un mécanisme physiopathologique de nature allergique, comme cela s'observe dans les autres leuco-encéphalites des maladies infectieuses, en particulier la leuco-encéphalite péri-veineuse « des maladies éruptives ».

Vu, le Président de Thèse : *Vu le Doyen :*

Professeur GERAUD.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS, CAMMERMEYER, DENNY BROWN. — Acute necrotizing hémorragic encephalopathy. *J. of Neuropath. and exp. Neurol.* 1949, 81, p. 1-29.

ANGELIDES SA, ANGELIDES Aa. — Encephalitis during the Asian flu pandemic of 1957. *Arch. Inst. Pasteur.* H. ellen 8 - Jun 62 p. 83-91.

BAMATTER F., GAUTIER A., JEANNERET O., PACCAUD. — Un cas d'encéphalite grippale avec isolement du virus A/Asian 57 dans le S.N. Central. *Schweiz Med Wsohr,* 91, 13 may 61 (Fr. p. 567-7 1).

BARKALAIA A. I., MITROJANOV B. C. (Leningrad). — Données clinico-anatomiques sur l'encéphalite grippale. — *Klin. Med.* (1952), 40. P. 57-61.

BATTAGLIA, GUAZZI, MACCHI, MARISI. — Les encéphalomyélites observées pendant la dernière épidémie grippale. (14 observations anatomo-cliniques). — *Acta neurol. Psychiat. belg.,* fév. 1959, 59, n° 2, 123-162.

G. BOUDIN, R. LABET, A. LAURAS. — Grippe et manifestations encéphaliques. — *Revue neurologique,* tome 108, n° 6, juin 63, p. 836-838.

CARIEL LEON. — Grippe maligne - encéphalopathies grippales. — *Thèse Paris,* 1960, 337.

CATEIGNE G., BRYGOO, FAUCONNIER. — Démonstration expérimentale sur le singe des propriétés neurotropes du virus grippal. — C.R. : *Acad. Sc.* 1951, 232/1511-13.

CONKEY ET DAWS. — Troubles neurologiques associés à la grippe asiatique. — *Lancet* 5-7 1958, n° 7036, p. 15-17.

COULANJOU, NICOLET, NENEZ. — Aspect clinique et EEG d'une encéphalite suraiguë et d'un syndrome catatonique, complication de la grippe A 57, virologiquement confirmé. — *Revue neur.* 1958 - 98, 219.

FASQUELLE R. — *Flammarion éd.* — Eléments de virologie médicale.

FLEWETT et HOULT. — Encéphalopathie grippale. — *Lancet II,* 11, 1958.

FURTADO DIEGO. — Encéphalite par grippe asiatique. — *Revue neur.,* 1958, III, p. 192-205.

GASTAUT, PITOT et VIGOUROUX. — Etude électro-clinique de 2 cas d'épilepsie post-grippale. — *Revue neurologique*, 1955, 93, n° 2, p. 462-467.

GASTAUT et Mme VIGOUROUX. — Etude E.E.G. et clinique des complications de la grippe. — *Revue Neur.*, 1957, 97, déc., p. 495-501.

GASTAUT, VIGOUROUX, TREVISAN. — Syndrome H.H.E. — *Revue Neur.*, 1957, 97, n° 1, p. 37-52.

GENARD-COSTES M. — Problèmes virologiques posés en clinique humaine par l'étude de 243 L.C.R. en culture de tissu. — *Thèse*, Toulouse, 1961.

G. GIANNIOTTI (Gênes). — Atteintes neurologiques au cours des récentes épidémies grippales. — *Revue Neur.*, t. 108 n° 6, juin 63, p. 833-836.

GERSTENBRAND, HOFF, WEINGARTEN. — Klinischer Bericht ûber Enzephalitis nach grippe. — *Wien med. Wschr*, 1958, 108, 1, 1-3.

GREENFIELD J.-C. — Neuropathology, Edward Arnold (*Publishers L.T.D.*).

HOOK Ew. LUTTREEL CN, SLATEN K. — Hemorrhagic encephalopathy in chicken embryos infected with influenza virus. — *Amer-J. Path.*, 41, p. 593-602, nov. 62.

JANSSENS, VAN BOGAERT, MICHIELS, VAN DE STEEN. — Trypanosomiases africaines et encéphalites. — *Ann. soc. Belge Med. Trop.*, 1961, 40, 5, p. 759-770.

JELLINGER et SEITELBERGER. — The 1957-58 épidémie de grippe. *Encéphalitides, Elsevier* édit. 1961, p. 89-95.

JELLINGER, SEITELBERGER. — Encephalitis bei grippe. — *Wien Med. Wschr.*, 1959, 109, p. 201-207.

K. JELLINGER, F. SEITELBERGER (Vienne). — Manifestations encéphalitiques au cours de la grippe A. — *Revue Neur.*, T. 108, n° 6, juin 63, p. 780-781.

KEELAN P. — Post influenzae, peripheral neuritis. — *Irish I Med. Sci.*, 438, juin 62, p. 272-5.

LARENG-ANDRIEU M. B. — Intérêt du diagnostic biologique dans le domaine de certaines viroses. — *Thèse*, Toulouse 1955.

LE PETIT. — Aspects électro-cliniques des complic. nerveuses de la grippe. — *Thèse*, Bordeaux, 1958, 105.

LING, LEVY, DAVID, CHAUSSE, LAGOARDE. — Medullary complications of influenza. — *J. Med.*, Bordeaux, 139, mars 62, (Fr.) p. 283-93.

MACCHI, GUAZZI, BATTAGLIA, MASINI. — Panencephalite post grippale with a peri v. nodule nuxed pathological picture. *Encephalitides*, Elsevier, édit. 1961, p. 84-88.

MARIE, LEVEQUE, HANNOUN, JEAN. — Encephalopathie aiguë mortelle d'apparence primitive : isolement du virus grippal dans le poumon. (A Singapour). — *Sem. Hop.*, Paris, 1959, 35e A., 9, 2, p. 605-65, 609-69.

MARQUEZY, BACH, DEBRAY, HOPPELER. — Manifestations encéphalo-méningées de la grippe chez l'enfant. — *Sem. Hôp.*, Paris, 1953, 29, p. 119.

F. MARTELLI, A. ROGGIA. — Encéphalite grippale. Compl. neur. des grandes et des petites manifestations de la grippe. — *Revue Neur.*, t. 108, n° 6, juin 63, p. 822-832.

MATHIEU. — 2 cas d'encéphalite grippale. — *Thèse*, Paris 1957, 683.

MOLLARET et SCHNEIDER. — Classification épidémiologique et virologique des encéphalites humaines. — *Revue neurologique*, 1963, mars, t. 108, n° 3, p. 225.

G. MORIN et H. GASTAUT. — Manifestations épileptiques au cours de la grippe. — *Revue Neur.*, 1958, n° 6, p. 799-803.

PIMENTA DE CAMPOS, J.-J. ANGILO, MACHADO. — Un cas d'encéphalite post-grippale. — *Presse Méd.*, 1962, 70, n° 1, p. 17-8.

RADERMECKER. — Encéphalites - encéphalopathies. — *Masson et Cie*, 1956, p. 110-117.

RADERMECKER, LOWENTHAL, MACKEN, MEULDERS. — Méningo-encéphalites aiguës d'origine indéterminée. — *Revue Neurologique*, t. 97, n° 1, 1957.

RICHET, LOTTE, DUCASSE. — Gravité particulière de la grippe au cours de la récente épidémie chez les trypanosés en Basse Côte d'Ivoire. — *Bull. Méd. Afr. Occ. Franç.*, 1958, 31, p. 91-93.

SABIN (A.B.). — Pathologic et virologic studies on 3 cases of so-called post-influenzal encephalitis. — *Encephalitides*, 1961, Elsevier, édit., p. 78-83.

SERGEEV NV, LEITES FL. — Some aspects of the study on the circulatory disorders in influenza. — *Vestn Aked Med Nank SSSR* 17 (2) : 15-22, 1962 (Rus.).

VALLAT J.-M., LEPETIT J.-M., LOISEAU, DUTERTRE. — Complications nerveuses de la grippe. Aspects cliniques et E.E.G. de 19 observations. — *J. Med., Bordeaux*, 1959, n° 2, p. 209-243.

VENTAX. — Contribution à l'étude des méningo-encéphalites grippales. — *Thèse*, Toulouse, 1951, 33.

VAN BOGAERT. — Encéphalite grippale (type A) à évolution mortelle. — *Neuropscych.* (Turquie), 1960, l. 1, p. 78-83.

L. VAN BOGAERT et D. RADERMECKER. — Neuropathologie de qq. encéphalites humaines à virus. — *Revue Neur.*, 1963, t. 108, n° 4., p. 361-378.